

Aus der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Telemonitoringtools und -scores in der pädiatrischen
Allergologie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jakob Paul Henning Florack geb. Cromer

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	2
1.1	Abstrakt	2
1.1.1	Abstrakt (<i>Deutsch</i>)	2
1.1.2	Abstract (<i>English</i>)	3
1.2	Einführung	4
1.3	Methodik	6
1.4	Ergebnisse	7
1.5	Diskussion	9
1.6	Abkürzungsverzeichnis	12
1.7	Literaturverzeichnis	12
2	Eidesstaatliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung	16
3	Komplette Publikationsliste	20
4	Publikation 1	21
5	Publikation 2	30
6	Publikation 3	39
7	Lebenslauf	50
8	Danksagung	53

1. Zusammenfassung

1.1 Abstrakt

1.1.1 Abstrakt (Deutsch)

Hintergrund: Aktuelle Studien haben gezeigt, dass Telemedizin und Technologien aus dem Bereich digitaler Gesundheit die Patientenversorgung auf vielfältige Weise verbessern können. Auch das Fach der Allergologie ist davon nicht ausgenommen. Neben Technologien zur präziseren Diagnosestellung, kommen insbesondere patientennahen Entwicklungen eine besondere Bedeutung zu. Während unter Asthmapatienten eine deutlich gesteigerte Therapieadhärenz und ein verbessertes Disease Management durch Digital Health Technologien nachgewiesen werden konnte, stand dieser Beweis bis 2014 in Bezug auf allergische Rhinitis noch aus.

Zielsetzung: Das Ziel meiner Doktorarbeit ist es, Anwendungsmöglichkeiten des digitalen Telemonitorings in der pädiatrischen Allergologie anhand von zwei Beispielen zu untersuchen und damit verbundene Chancen sowie Herausforderungen aufzuzeigen.

Methodik: Für die zwei hier dargestellten Studien wurden jeweils unterschiedliche pädiatrische Patientengruppen rekrutiert. Für das Projekt „Allergymonitor“ wurden 63 Kinder und Jugendliche in Berlin sowie 105 ebenfalls pädiatrische Probanden in Italien und Deutschland Ascoli Piceno n=76, Berlin n=29) eingeschlossen. Alle Probanden litten an saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis. Während Patienten der Interventionsgruppe täglich den Schweregrad allergischer Symptome und ihren Medikamentenverbrauch über die Internetplattform „Allergymonitor“ aufzeichneten, folgte die Kontrollgruppe den standardmäßigen Therapieempfehlung des Allergologen ohne die Nutzung digitaler Anwendungen. Zu den Messzeitpunkten T1 und T2 wurde der tatsächliche Mometasonverbrauch ermittelt und mit der verordneten Menge von 0,190 g/d verglichen. Für die „BreathMonitor“-Studie wurden Kinder mit einer Obstruktion der unteren Atemwege im Alter von 3-72 Monaten rekrutiert. Während Probanden der Kontrollgruppe im Rahmen der regulären Therapie ein marktübliches Inhalationsgerät erhielten, wurde das gleiche Gerät für die Teilnehmer der Interventionsgruppe mit einem zusätzlichen Kompressor-Nasensauger („DuoBaby“) ausgestattet. Über einen Beobachtungszeitraum von 90 Tagen folgten die Eltern den Therapieempfehlungen des Kinderpneumologen inklusive des Gebrauchs des jeweiligen Gerätes und führten ein digitales Symptomtagebuch („BreathMonitor“).

Ergebnisse: In der Berliner „Allergymonitor“-Studie konnte in der Interventionsgruppe eine höhere Therapieadhärenz ($p=0.037$) nachgewiesen werden. Des Weiteren fiel im Vergleich zur Kontrollgruppe ein verbessertes Krankheitsbewusstsein ($p<0.001$) auf. Hingegen wurden keine klinischen Unterschiede in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung festgestellt. Der longitudinale Verlauf der Symptom-Scores korrelierte mit den Graphen lokaler Pollenzählungen. Im Rahmen des „BreathMonitor“ Projektes wies die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Tage mit Atemwegssymptomen auf ($p_{\text{obere}}=0.004$; $p_{\text{untere}}=0.022$), was sich in der geringeren Anzahl der Salbutamol-Inhalationen ($p<0.001$) widerspiegelte.

Schlussfolgerung: Beide Projekte zeigen, dass die Therapieadhärenz durch ein internet-basiertes Telemonitoring gesteigert werden kann. Die Untersuchung der klinischen Konsequenzen bedarf jedoch weiterer Forschung. (371 Wörter)

1.1.2 Abstract (English)

Background: Recent studies have shown that telemedicine and digital health technologies can improve patient care in many ways. The field of allergology is not exempt from this. In addition to technologies for more precise diagnosis, developments close to the patient are of particular importance. While it has been possible to demonstrate a significant increase in therapy adherence and improved disease management among asthma patients through digital health technologies, this proof was still lacking in relation to allergic rhinitis until 2014.

Objective: The aim of my thesis is to investigate application possibilities of digital telemonitoring in paediatric allergology using two examples and to highlight associated opportunities and challenges.

Methodology: Different paediatric patient groups were recruited for each of the two studies presented here. For the "Allergymonitor" project, 63 children and adolescents in Berlin and 105 paediatric subjects in Italy and Germany (Ascoli Piceno n=76, Berlin n=29) were included. All subjects suffered from seasonal allergic rhinoconjunctivitis. While patients in the intervention group recorded the severity of allergic symptoms and their medication consumption daily via the internet platform "Allergymonitor", the control group followed the standard therapy recommendations of the allergist without using digital applications. At the measurement time points T1 and T2, the actual mometasone consumption was determined and compared with the recommended amount of 0.190 g/d. The control group followed the standard therapy recommendation of the allergist without using digital applications.

Children with lower airway obstruction aged 3-72 months were recruited for the "BreathMonitor" study. While subjects in the control group received a commercially available inhaler as part of their regular therapy, the same device was fitted with an additional compressor nasal aspirator ("DuoBaby") for participants in the intervention group. Over an observation period of 90 days, the parents followed the therapy recommendations of the paediatric pneumologist including the use of the respective device and kept a digital symptom diary ("BreathMonitor").

Results: In the Berlin "Allergymonitor" study, a higher therapy adherence ($p=0.037$) could be proven in the intervention group. Furthermore, an improved disease awareness ($p<0.001$) was observed compared to the control group. However, no clinical differences were found with regard to the severity of the disease. The longitudinal course of the symptom scores correlated with the graphs of local pollen counts. In the "BreathMonitor" project, the intervention group had fewer days with respiratory symptoms compared to the control group ($p_{upper}=0.004$; $p_{lower}=0.022$), which was reflected in the lower number of salbutamol inhalations ($p<0.001$).

Conclusion: Both projects show that treatment adherence can be increased by internet-based telemonitoring. However, further research is needed to investigate the clinical consequences.
(424 words)

1.2 Einführung

Die allergische Rhinitis (AR) ist eine chronische Erkrankung der Atemwege, verursacht durch die Interaktion von IgE Antikörpern mit Inhalationsallergenen in der Nasenschleimhaut, welche sich durch Symptome wie der Rhinorrhoe, Pruritus und Verstopfung der Nase, sowie Schnupfen manifestiert (1–3). Diese Definition geht bei zusätzlichen Symptomen wie juckenden, roten, geschwollenen und tränenden Augen, fließend in den Begriff der allergischen Rhinoconjunktivitis über (2,4). Neben der Rhinoconjunktivitis ist die allergische Rhinitis auch eng mit dem Asthma verknüpft (5–7). Beide zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter.

Weiter zu unterteilen ist die allergische Rhinitis in die nicht-saisonale und saisonale Form, letztere verursacht durch Pollen in der Umgebungsluft (8,9). Zum Nachteil der Erkrankten führt diese Erkrankung durch signifikante Einschränkungen im Arbeitsalltag, sowie in der Schule und im Rahmen anderer täglicher Aktivitäten (10). Nach Schätzungen der Europäischen Gesellschaft für Klinische Allergologie und Immunologie (EAACI), werden jährlich 100 Millionen Arbeits- und Schultage aufgrund von Asthma und allergischer Rhinitis verpasst, sodass dies nicht nur auf individueller Ebene Nachteile mit sich bringt, sondern auch soziökonomische Konsequenzen für die Gesellschaft nach sich zieht (11).

Der aktuelle Goldstandard der symptomatischen Erstlinien-Therapie ist die Verschreibung von Corticosteroiden und Antihistaminika. Die derzeitige einzige kausale Therapie bietet die allergen-spezifische Immuntherapie (AIT) als subkutane (SCIT) oder orale Gabe (SLIT) (7,12). Oftmals kann mit Corticosteroiden und/ oder Antihistaminika keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden, sodass die AIT eine wertvolle Therapieoption darstellt (13). Die Verschreibung dieser ist hingegen an verschiedene Bedingungen geknüpft, um einen Therapieerfolg zu erzielen. Da die AIT noch immer nicht überall zugänglich, darüber hinaus kostspielig und die Rückerstattung der Kosten in vielen Ländern schwierig ist, besteht bezüglich dieser Therapieform noch eine Unterversorgung.

Konkrete Bedingungen, an welche die Verschreibung einer AIT geknüpft ist, sind die Adhärenz des Patienten, sowie der Allergen-Typ, da die AIT, wie der Name besagt, allergen-spezifisch ist und es nicht für alle Allergene eine AIT gibt (12,14). Um die Versorgung allergischer Atemwegserkrankungen mit kausalen Therapien auszubauen, besteht demnach weiterer Forschungsbedarf, insbesondere in den Bereichen präziser Diagnostik und Therapieadhärenz (14).

Die Gefahren, dass Ärzte allergische Erkrankungen über- bzw. unterdiagnostizieren, wurden beide in der Literatur beschrieben. (15). Bis dato bediente man sich im Rahmen der Diagnostik verschiedener validierter Fragebögen und Symptom Scores in Papierform. Jedoch erweist sich die Auswertung der Daten in dieser Form oft als schwierig und sehr zeitaufwendig. Insbesondere analoge Symptom-Tagebücher stoßen schnell an die Grenzen der Zuverlässigkeit, da Patienten ihre eigenen Symptome oftmals nicht richtig erkennen oder einordnen können (16). Nach Berichten einer Task Force der World Allergy Organisation (WAO) 2016, gibt es keine universellen Empfehlungen für die Art der Messung der Patientensymptome (17). Dies macht die Vergleichbarkeit von klinischen Studien im Bereich der Allergiediagnostik schwierig.

Die Implementation neuer digitaler Technologien bietet neue Möglichkeiten und Lösungsansätze für diese Hindernisse. Das Spektrum reicht von elektronischen Symptom-

Tagebüchern mit Erinnerungs-Systemen auf dem eigenen Smartphone hin zu Biofeedback-Informationen mittels neuerer mobiler Applikationen (App) (18). Einer der größten Fortschritte in diesem Bereich stellt das *MACVIA-ARIA Sentinel Network* für die allergische Rhinitis (MASK) dar (15). Diese Applikation bietet einen Allergie-Fragebogen, dessen patientenbezogene Daten bewiesen, dass Patienten oftmals Empfehlungen von Leitlinien, vor allem die Medikation betreffend, nicht befolgen (19). Auf der anderen Seite bewiesen Studien zur Verwendung der App, dass andere Tools, wie beispielsweise die elektronische Form der Visual Analogue Scale (VAS) durchaus vertrauenswürdige Patientendaten generieren und wertvoll für diagnostische Entscheidungsprozesse sein können (20).

Nicht nur für die allergische Rhinitis werden solche elektronischen Applikationen für den klinischen Gebrauch getestet. Auch für Asthma werden solche Ansätze seit einigen Jahren erprobt, da beide Erkrankungen ähnlichen Diagnostik- und Therapie-Hürden gegenüberstehen (21,22). Das laufende Projekt MyAirCoach sammelt mithilfe einer App umwelt-, personen- und krankheitsbezogene Daten von Asthmatikern, um eine Verbindung zu Asthma-Exazerbationen und dem Kontroll-Grad der Erkrankung zu erhalten (23). Eine andere Studie untersuchte mithilfe von elektronischen Sensoren ausgestattete automatisierte Inhalatoren, um die Therapieadhärenz und Symptomkontrolle zu verbessern (24).

Telemonitoring Systeme jeglicher Art ermöglichen die schnelle Patienten- Arzt-Interaktion und die unterstützende Vorhersage eines Krankheitsverlaufs, die über die Möglichkeiten eines Arztes alleine hinausgeht (25). Diese Systeme nutzen ihnen zugrunde liegende Algorithmen, um aus gemessenen Parametern ein Trend frühzeitig zu erkennen (26).

In der EU verursacht die unzureichende Therapie allergischer Patienten geschätzte Kosten von 55-151 Milliarden Euro jährlich (*Stand 2014*) (27). Da es sich bei den allergischen Erkrankungen um chronische Verläufe handelt und wir in einer immer älter werdenden Gesellschaft leben, ist es notwendig, sich neue Werkzeuge zunutze zu machen, wie die Digitalisierung (28). Mit dem immer weiteren Fortschritt digitaler Technologien und deren zunehmendem Einfluss in unserem Alltag, wirft dies natürlich auch die Frage auf, inwiefern man sich diesen persönlichen Daten auch in der Medizin zuwenden kann und über welche Herangehensweise (29). Einige der jüngsten Fortschritte wurden bereits beispielhaft genannt.

Um das weitere Potential neuer Applikationen und digitaler Plattformen auszuschöpfen sowie Lücken aufzudecken, sind weitere Studien notwendig, die sich speziell der Thematik der elektronischen, benutzerfreundlichen Allergietagebücher und der Validierung elektronisch dargestellter Symptom-Scores stellen (21).

In dieser Dissertation werden zwei Studien vorgestellt, die sich vor allem dieser Fragestellung zuwenden. Zum einen mit der Perspektive, welche validierten Messinstrumente sich am besten eignen, um den Schweregrad der saisonalen allergischen Rhinitis zu bestimmen, zum anderen, ob internetbasiertes Telemonitoring die Therapieadhärenz verbessern kann. Die dritte hier präsentierte Studie befasst sich mit der Frage nach der Verbindung von elektronischen Symptomaufzeichnungen und automatisierten Inhalationsgeräten für Kinder mit asthmabezogenen Symptomen und deren Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf.

Alle drei Studien werfen neues Licht auf die Frage, inwiefern Telemonitoring Systeme vor allem im Rahmen von Observationsstudien und Fall-Kontroll-Studien hilfreich sind und wie weit sie Einfluss auf den klinischen Alltag sowie die Patientenführung nehmen können.

1.3 Methodik

Studienpopulation und -design

Drei unterschiedlich zusammengesetzte Kohorten bildeten die Grundlage für die drei hier dargestellten Studien. Alle Studienteilnehmer unterschrieben die entsprechende Einverständniserklärung und die Studiendesigns wurden von den jeweils zuständigen Ethikkommissionen genehmigt.

Für die erste Kohorte (30) wurden in einer kinderallergologischen Fachpraxis in Berlin 63 Kinder und Jugendliche im Alter von 5-18 Jahren im April 2013 rekrutiert. Alle Probanden wiesen Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis auf, deren Schweregrad seit mindestens 12 Monaten als moderat bis schwerwiegend eingestuft worden war. Nach einer Randomisierung wurden die Teilnehmer in eine Interventionsgruppe (n=31) und eine Kontrollgruppe (n=32) unterteilt. Alle Patienten erhielten im Rahmen ihrer Standardtherapie Mometason Nasenspray. Da die Symptome mit Pollenzählungen einer nahegelegenen Pollenstation in Beziehung gesetzt wurden, wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, deren Wohnort höchstens 20 km von dieser entfernt lag.

Die Patientenselektion für die Kohorte des zweiten Projektes entsprach den Einschlusskriterien der zuvor beschriebene Studie, um interessierten Probanden die Teilnahme am zweiten Studienteil zu ermöglichen. Für diesen wurden zwei Populationen pädiatrischer Patienten rekrutiert, 76 in Ascoli Piceno (Italien) im Jahr 2011, und 29 in Berlin im Jahr 2013. Für die Kohorten eins und zwei, galten außerdem eine Allergie auf Alternaria-Sporen, sowie das Vorliegen einer schwerwiegenden chronischen Erkrankung als Ausschlusskriterien. Ein weiterer Ausschlussfaktor der italienischen pädiatrischen Population war eine AIT Verschreibung in der Vergangenheit.

Für die dritte Studie (32) wurden 91 pädiatrische Patienten im Alter von 3- 72 Monaten zwischen Dezember 2016 und Februar 2017 in einer Berliner kinderpneumologischen Facharztpraxis rekrutiert. Nach Randomisierung wurden die Probanden entsprechend einer Fall-Kontroll-Studie in eine Interventionsgruppe (n=43) und eine Kontrollgruppe (n=46) eingeteilt. Folgende Einschlusskriterien wurden berücksichtigt: Der Arzt sollte eine oder mehrere Episoden eines asthmatischen Giemens und/oder wiederholend auftretenden Husten mit Salbutamolbedarf in den letzten 12 Monaten diagnostiziert haben. Kriterien, im Hinblick auf die Eltern, waren das Verständnis der deutschen Sprache und die mögliche Anwendung eines Smartphones und/oder die Benutzung eines Computers.

Untersuchungen T0, T1, T2

Für zwei Studien (30,31) als Teil des „Allergymonitor“- Telemonitoring Projektes wurden T0, T1 und T2 Besuche als Start-, Zwischen- und Endpunkt festgelegt. Die Studienteilnehmer wurden 1:1 randomisiert der „Allergymonitor“-Gruppe oder der Kontrollgruppe zugeteilt.

Zum Zeitpunkt T0 erhielten die Studienteilnehmer den Mometason-Applikator, welcher zu jedem Kontrollzeitpunkt gewogen wurde. Darüber hinaus wurde eine Rhinomanometrie durchgeführt, die validierte deutsche Version des Quality of Life Fragebogens ausgefüllt, und der Wissensstand über die eigene Erkrankung mittels eines Fragebogens erhoben. Zum Zeitpunkt T2 wurde zusätzlich die internetbasierte Telemonitoring Plattform „Allergymonitor“ evaluiert.

Die Studie (32), welche sich mit dem automatischen Kompressor-Inhalationsgerät „DuoBaby“ befasst, nutzte zwei Messzeitpunkte (T0 und T1). Auch hier wurden die Fälle und Kontrollen 1:1 randomisiert, beide Gruppen erhielten das Inhalationsgerät. Die Interventionsgruppe hingegen zusätzlich den Aspiration-Kompressor zur Absaugung von Nasensekret. Beide

Gruppen wurden ebenso über die Applikation „BreathMonitor“ aufgeklärt. Diese App zeichnet Symptome, wie auch die Applikation oder Einnahme der täglichen Medikamente auf.

Zeitraum der Überwachung und computerbasierte Kontrollmethode

Bei den in diesen Studien genutzten Produkten der Firma TPS – „Allergymonitor“ und „BreathMonitor“ handelt es sich um internetbasierte Plattformen mit Verbindung zu einer Applikation auf dem Smartphone des Patienten. Die inhaltliche Basis bildet hierbei ein elektronisches Symptom- und Medikationstagebuch, welches den Patienten nach Eingabe der täglichen Daten kurz gefasste Informationen zu ihrer Erkrankung präsentiert. Die Patienten des Allergymonitor- Projekts wurden vom 13. Mai 2013- 16. Juni 2013 beobachtet. Teilnehmer der „BreathMonitor“ Studie wurden durch den Studienarzt angeleitet ihre Daten während eines Zeitraums von 90 Tagen aufzuzeichnen. Neben der Symptomaufzeichnung und der Informationsvermittlung, bestand für die Patienten die Möglichkeit mit dem Studienarzt mittels Chatfunktion Kontakt aufzunehmen.

Pollen Zählungen

Im Rahmen des „Allergymonitor“ Projektes wurden öffentlich zugängliche Daten der Pollenzählungen der Freien Universität in Berlin genutzt und in der Online- Plattform hochgeladen. Für Ascoli Piceno wurden diese vom Aerobiologischen Zentrum APRAM, Castel di Lama, zur Verfügung bestellt.

Statistische Analyse

Für das „Allergymonitor“ Projekt (30,31) wurde eine Teststärke von 80% und ein α -Fehler von 5% angenommen, sodass 34 Studienteilnehmer für jede Gruppe als ausreichend betrachtet wurden, da mit einer Ausfallquote von 15% gerechnet wurde, waren 40 Rekrutierungen pro Gruppe geplant.

Für das „BreathMonitor“ Projekt (32) wurde der gleiche α -Fehler angenommen, hier jedoch eine Teststärke von 90%. Nachdem man wieder eine Ausfallquote von 15% angenommen hat, ist man von einem Rekrutierungsziel von 50 Patienten pro Gruppe ausgegangen.

In beiden Studien wurden die Daten als absolute Anzahl (n) und Häufigkeiten (%) zusammengefasst, wenn diese kategorisch waren, sowie als Mittelwert oder Median (inkl. Standardabweichung und Interquartilenbereich) im Falle quantitativer Daten. Alle Untersuchungen wurden zunächst in den einzelnen Studienzentren unabhängig voneinander durchgeführt. In der Auswertung aller drei Studien wurde ein p-Wert <0.05 als statistisch signifikant betrachtet. Für die Berechnungen wurden SPSS Version 21.0, R Version 2.15 und R Version 3.2.3 benutzt.

1.4 Ergebnisse

Zusammensetzung der Studienpopulation(en)

Die Studienteilnehmer des ersten „Allergymonitor“-Projektes (ausschließlich deutsche Teilnehmer) waren unter den Fällen zu 39% weiblich und 61% männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 12,6 Jahren mit einer Standarddeviation von 2,5 Jahren. Im zweiten Teil des gleichen Projektes (Teilnehmer aus Deutschland und Italien) waren die Fall-Probanden zu 69,5% männlich und zu 30,5% weiblich, bei einem Durchschnittsalter von 13 Jahren bei den deutschen, sowie 10 Jahren unter den italienischen Teilnehmern. Alle Patienten litten an einer durch Pollen verursachten saisonalen Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis

mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 4 Jahren. Als häufigste Ursache für eine Parallelsensibilisierung zeigte sich unter den deutschen Teilnehmern der Birkenpollen, unter den italienischen Patienten der Olivenpollen (30,31).

Die „Breathmonitor“- Kohorte setzte sich aus 69% männlichen und 31% weiblichen Teilnehmern, mit einem Durchschnittsalter von 32,5 Monaten ($\text{Alter}_{\text{Fälle}}= 20\text{-}60$ Monate; $\text{Alter}_{\text{Kontrolle}}=18\text{-}52$ Monate) (32) zusammen. Die Mehrheit der Versuchsteilnehmer war kaukasischer Herkunft und in 64% der Fälle und Kontrollen, beantworteten die Mütter die Fragebögen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten beobachtet mit Hinblick auf ein oder mehrere Fälle von Husten in kalter Luft und der Häufigkeit indirekter Marker des Asthma-Schweregrads, wie Schlafstörungen, Rettungsstellenaufenthalten, stationäre Aufnahmen und Fehlzeiten in Schule und Arbeit. (32)

Pollenzählungen

Die Gräserpollenmessungen im Rahmen des „Allergymonitor“-Projekts für den Untersuchungszeitraum Mai-Juni waren unerwartet niedrig, was auf die ungewöhnliche Wetterlage mit vielen Regentagen und niedrigeren Temperaturen zurückzuführen war (30). Darüber hinaus waren die Ergebnisse der Gräserpollenzählungen in Ascoli Piceno im Durchschnitt höher als in Berlin.

Medikamenteneinnahme

In der Studie zur Mometason-Erfassung unterschied sich der tägliche Gebrauch signifikant ($p=0.037$): Während der mittlere Gebrauch in der Interventionsgruppe bei 0,199g/d (= 2,09 Hübe/d) lag, beschränkte er sich in der Kontrollgruppe lediglich auf 0,145g/d (= 1,53 Hübe/d). Die verordnete Anwendungsfrequenz wurde für alle Teilnehmer mit 2 Hüben/Tag festgelegt, was der regulären Therapieempfehlung entsprach. Die Ergebnisse der Verbrauchsmessung zeigten, dass nur die Interventionsgruppe die verschriebene optimale Dosis von zwei Hüben pro Tag einnahm, dies betraf 48,4% der Patienten in dieser Gruppe (30). Die Darstellung der Tageshöchstwerte in einer Normalverteilung zeigte ebenso Ergebnisse, die voneinander zu differenzieren sind. Maximalwerte von 0,140g/d können der Kontrollgruppe zugeschrieben werden, wohingegen in der Interventionsgruppe Bereiche einer Überdosierung zu erkennen sind (30).

Gerätenutzung

In der Studie, welche das „DuoBaby“ Inhalationsgerät untersuchte, zeigte sich, dass 90% der Studienteilnehmer das Gerät als einfach zu bedienen und säubern empfand. Zwei Patienten dieser Kohorte zeigten unerwünschte Nebenwirkungen der Inhalation. 80% der Interventionsgruppe und 69% der Kontrollgruppe gaben eine Symptomverbesserung nach Anwendung des Inhalationsgerätes an. 54% der Familien der Interventionsgruppe empfanden die Absaugung des nasalen Sekrets als teils oder vollständig erfolgreich, eine Verbesserung der Symptome nach Aspiration wurde von 46% der Eltern angegeben. Die Hälfte dieser Gruppe beobachtete außerdem Verbesserungen im allgemeinen Wohlbefinden der Kinder. Des Weiteren zeigte sich ein signifikant reduzierter Salbutamolbedarf ($p < 0.001$) unter Kindern deren Nasensekret aspiriert wurde. Diese Analyse beschränkte sich jedoch auf älter als 2 Jahre (32).

Allergymonitor

Im Durchschnitt wurden 74,7% der Tage im Überwachungszeitraum von den Patienten genutzt, um ihre Daten in das Symptom-Tagebuch einzutragen. Nach einem vergessenen

Eintrag erhielten die Teilnehmer Erinnerungsbenachrichtigungen. In einem durchschnittlichen Zeitraum von 34 Tagen pro Patienten erhielt jeder Patient 2,2 solcher SMS-Nachrichten. Die Hälfte dieser Erinnerungen führte zu einer Eintragung der Daten. Außerdem haben viele Patienten von der Chatfunktion mit ihrem Arzt Gebrauch gemacht (30). Die zu Beginn und Ende der Studie durchgeführten Wissenstests ergaben, dass Patienten, die dieses Programm benutzten, ihr Wissen über die allergische Erkrankung signifikant verbessern ($p < 0,001$). Anhand der symptombezogenen Daten konnten folgende international anerkannte Symptomscores berechnet werden: RC-ACS, ACS, RTSS(LOCF), RTSS(WC), AdSS für medikamentenbezogene Daten (sogenannte Symptom-Medication-Scores) und der RTSS als reiner Symptomscore ohne den Bezug zu Medikamenten. Der Vergleich der einzelnen adjRTSS (WC) und der ACS Graphen in Bezug zu den Gräserpollenkurven in Italien zeigten, dass diese etwas häufiger abwichen als die anderen Scores. In Berlin waren die Graphen weitgehend identisch. Zusammenfassend kann man sagen, dass auf Populationsebene gesehen, die Graphen gut mit den Gräserpollenkurven korrelierten und diese untereinander nur leichte Abweichungen zeigten (31).

1.5 Diskussion

Hauptergebnisse

Insgesamt konnten wir in den drei vorgestellten Publikationen zeigen, dass digitale Symptomtagebücher von Patienten gut akzeptiert werden und die Therapieadhärenz verbessern. Darüber hinaus eignen Sie sich gut zur Erhebung klinischer Daten, sowohl im individuellen Patientenmonitoring als auch im Rahmen klinischer Studien. Das „Breathmonitor“ Projekt zeigte, dass die Patienten die Smartphone-Applikation regelmäßig und kontinuierlich nutzten. Diese Studie ist die erste Untersuchung, welche die Nutzung eines elektronischen Tagebuchs über Symptome und Medikamentengebrauch unter Patienten mit allergischer Rhinitis und obstruktiver Atmung über einen langen Beobachtungszeitraum erfasste. Die strukturierte wissenschaftliche Testung von mHealth Applikationen über einen längeren Zeitraum steckt noch in den Kinderschuhen (18), sodass die Ergebnisse der beschriebenen Projekte dazu beitragen ein neues Verständnis für die Art der Unterstützung moderner Applikationen zu gewinnen und Verbesserungsmöglichkeiten aufzudecken. Die Nutzung der „Allergymonitor“-Plattform verbesserte das Verständnis der allergischen Rhinitis, zeigte jedoch keinen Einfluss auf die Symptomlast. Die hohe Adhärenz zur Symptomaufzeichnung zeigte sich unabhängig von Alter und Komorbiditäten. Sie liegt deutlich höher als die durchschnittliche Adhärenz in vergleichbaren Studien zur Untersuchung digitaler Applikationen. (33) Wir gehen davon aus, dass durch angezeigte Symptompeaks sich das Patientenbewusstsein gegenüber der eigenen Erkrankung verbesserte. Alvarez-Perea et al. statuierten in ihrem kürzlich veröffentlichten Review, dass Applikationen nur benutzt würden, wenn sich ein tatsächlicher Nutzen für den Patienten herausstellt (18). Da die Patientenadhärenz in unserer Studie sehr hoch war, sind die Ergebnisse dieser Studie dazu ein vorausgehender Beweis dieser Annahme. Dafür spricht auch, dass die Nutzer dieser App sie als hilfreich und nutzerfreundlich empfanden. Hinzu kommt, dass ein zusätzlicher Kommunikationsweg zum Arzt sich positiv auf die Therapieadhärenz auszuwirken scheint (34). Hinweisgebend hierfür ist auch, dass die Chatfunktion von einem Viertel der „Allergymonitor“-Patienten genutzt wurde. Auch die automatisch generierten

Erinnerungsnachrichten schienen sich günstig auf die Compliance auszuwirken. Gegenteilig zeigten von Jongh et al., dass dieses Erinnerungssystem nicht für alle Patienten gewinnbringend ist. Eine Einschränkung besteht insbesondere für Menschen mit chronischen Erkrankungen, die nicht täglich an ihre Erkrankung erinnert werden möchten (35). Die Zunahme der Therapieadhärenz (regelmäßige Applikation von Mometason gemäß Verschreibung) welche im Zusammenhang mit der Nutzung digitaler Technologien gezeigt werden konnte, spricht jedoch deutlich für den positiven Einfluss dieser auf die Patientenführung.

Weitere Analysen des „Allergymonitor“-Projekts verglichen sechs Disease Severity Scores untereinander und mit den Ergebnissen lokaler Pollenzählungen. Diese Analyse ist die erste Ihrer Art und vergleicht Daten auf individueller sowie Populationsebene mittels Algorithmen einer internetbasierten Plattform. In Anbetracht anderer Ergebnisse zu Untersuchungen solcher Scores, wie beispielweise beschrieben von JM Grouin et al., ist es weniger überraschend auf Populationsebene eine weitgehend durchgehende Konsistenz innerhalb der Scores zu erkennen. Sie untersuchten sowohl den AdSS, als auch den CS, zusammengesetzt aus RTSS und RMS und kamen zu dem Schluss, dass diese sich um die gleiche Anzahl an Einheiten insgesamt veränderten, als Antwort auf eine Besserung durch Therapie (8). Auf individueller Ebene unterschieden sich die Scores jedoch stärker. So wurde zum Beispiel im vorliegenden Projekt bei der Betrachtung des adjRTSS (WC) auf individueller Ebene bei einigen Proband*innen deutlich, dass dieser Score aufgrund seiner Berechnungsweise in der Betrachtung des einzelnen Patienten weniger stark die Symptomschwere differenzieren kann als andere. Der Vergleich der Scores auf Populations- und individueller Ebene legen nahe, dass die Wahl des Symptomscores für den klinisch tätigen Allergologen zur Verlaufsbeobachtung relevanter ist als für die Auswertung von Studien mit großer Probandenzahl.

Limitationen

Für das „Allergymonitor“-Projekt ist anzuerkennen, dass durch wetterbedingt niedrige Pollenzählungen von einem geringeren klinischen Effekt der Pollenbelastung auszugehen ist. Die vergleichsweise geringere Symptomausprägung könnte zu einer geringeren Therapieadhärenz im Hinblick auf das verschriebene Mometason geführt haben, auch wenn es sich hierbei nicht um Bedarfsmedikation handelt. Erfahrungsgemäß neigen Patienten zu lückenhafter Einnahme der Dauermedikation im symptomfreien oder -armen Intervall (36).

Für die Disease Severity Scores ist zu erwähnen, dass dem Studiendesgin geschuldet, einzelne Werte zur vollständigen Berechnung fehlten. Diese Datenlücken wurden mit Rücksicht auf entsprechende, validierte Guidelines gehandhabt, sodass fehlende Daten interpoliert wurden (37). Außerdem wurde eine visuelle Analogskala mit vorgegebenen Intervallen (4 verschiedene Emoticons) verwendet, um das Befinden des Patienten zu erheben. Diese Vorgabe von nur 4 Ausprägungsgraden senkt die Genauigkeit der erhobenen Daten. Weiterhin ist einschränkend zu benennen, dass die Symptomscores auf den gleichen Primärdaten basieren und diese lediglich auf unterschiedliche Weise gewichtet und verrechnet, sodass sich die Unterschiede in der Abbildung der Symptomschwere sich ausschließlich aus der Rechenweise der Scores ergibt.

Fazit

Digitale Gesundheitstechnologien sind ein wertvolles Werkzeug in der Diagnostik und im Disease Management allergischer Erkrankungen, insbesondere der allergischen

Rhinoconjunctivitis und des allergischen Asthmas. Durch teils spielerischen Wissenszuwachs und die leicht umzusetzende Implementation im Alltag stellen digitale Anwendungen eine neue Chance zur Verbesserung der Therapieadhärenz dar, vor allem da Smartphones und andere digitale Geräte mittlerweile einen festen Bestandteil in vielen Teilen des alltäglichen Lebens darstellen. In Folge der Digitalisierung vieler Lebensbereiche steigt so auch die Akzeptanz von und der Wunsch nach elektronischer Begleitung bei der Behandlung chronischer Erkrankungen. Daher ist weitere klinische Forschung in diesem Bereich notwendig, um die Wirkfaktoren der digitalen Angebote und deren Einfluss auf die Therapieadhärenz und andere relevante Parameter zu untersuchen. Eine wichtige Grundlage für die weitere Forschung sind validierte Scores zur Datenerhebung. Hier konnten wir zeigen, dass eine starke Heterogenität vorliegt, vor allem bei der Betrachtung individueller Krankheitsverläufe. Damit ist ein wichtiger Schritt getan, um die klinische Forschung in diesem Bereich voranzubringen und die mögliche Bedeutung digitaler Gesundheitstechnologien im allergologischen Bereich aufzuzeigen.

1.6 Abkürzungsverzeichnis

RC- ACS	Rhinoconjunctivitis Allergy Control Score
ACS	Average Combined Score
AdJ RTSS (LOCF)	Adjusted Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score; method last observation carried forward
AdJ RTSS (WC)	Adjusted Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score; method worst case
AdSS	Average Adjusted Symptom Score

1.7 Literaturverzeichnis

1. Natalya M. Kushnir, Michael A. Kaliner MDS. In-Depth Review of Allergic Rhinitis | World Allergy Organization [Internet]. World Allergy Organization. 2015 [zitiert 30. November 2018]. Verfügbar unter: <http://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/in-depth-review-of-allergic-rhinitis>
2. Blaiss MS, Hamnerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Jul 2018;121(1):43-52
3. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child.* Jun 2015;100(6):576–82.
4. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, Brignardello-Petersen R, Canonica GW, Casale T, Chavannes NH, Correia de Sousa J, Cruz AA, Cuello-Garcia CA, Demoly P, Dykewicz M, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Florez ID, Fokkens W, Fonseca J, Hellings PW, Klimek L, Kowalski S, Kuna P, Laisaar KT, Larenas-Linnemann DE, Lødrup Carlsen KC, Manning PJ, Meltzer E, Mullol J, Muraro A, O'Hehir R, Ohta K, Panzner P, Papadopoulos N, Park HS, Passalacqua G, Pawankar R, Price D, Riva JJ, Roldán Y, Ryan D, Sadeghirad B, Samolinski B, Schmid-Grendelmeier P, Sheikh A, Togias A, Valero A, Valiulis A, Valovirta E, Ventresca M, Wallace D, Wasserman S, Wickman M, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Zhang L, Zhang Y, Zidarn M, Zuberbier T, Schünemann HJ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* Okt 2017;140(4):950–8.
5. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, Anto JM, Bachert C, Bateman ED, Bedbrook A, Bennoor K, Bewick M, Bindeslev-Jensen C, Bosnic-Anticevich S, Bosse I, Brozek J, Brussino L, Canonica GW, Cardona V, Casale T, Cepeda Sarabia AM, Chavannes NH, Cecchi L, Correia de Sousa J, Costa E, Cruz AA, Czarlewski W, De Carlo G, De Feo G, Demoly P, Devillier P, Dykewicz MS, El-Gamal Y, Eller EE, Fonseca JA, Fontaine JF, Fokkens WJ, Guzmán MA, Haahtela T, Illario M, Ivancevich JC, Just J, Kaidashev I, Khaitov M, Kalayci O, Keil T, Klimek L, Kowalski ML, Kuna P, Kvedariene V, Larenas-Linnemann D, Laune D, Le LTT, Carlsen KL, Lourenço O, Mahboub B, Mair A, Menditto E, Milenkovic B, Morais-Almeida M, Mösges R, Mullol J, Murray R, Naclerio R, Namazova-Baranova L, Novellino E, O'Hehir RE, Ohta K, Okamoto Y, Okubo K, Onorato GL, Palkonen S, Panzner P, Papadopoulos NG, Park HS, Paulino E, Pawankar R, Pfaar O, Plavec D, Popov TA, Potter P, Prokopakis EP, Rottem M, Ryan D, Salimäki J, Samolinski B, Sanchez-Borges M, Schunemann HJ, Sheikh A, Sisul JC, Rajabian-Söderlund R, Sooronbaev T,

- Stellato C, To T, Todo-Bom AM, Tomazic PV, Toppila-Salmi S, Valero A, Valiulis A, Valovirta E, Ventura MT, Wagenmann M, Wang Y, Wallace D, Wasserman S, Wickman M, Yorgancioglu A, Zhang L, Zhong N, Zidarn M, Zuberbier T; Mobile Airways Sentinel Network (MASK) Study Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2018;S0091-6749(18)31359-9. Epub Sep 2018.
6. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, Babineau DC, Wood RA, Cohen RT, Makhija MM, Khurana Hershey GK, Kerckmar CM, Gruchalla RS, Liu AH, Wang E, Kim H, Lamm CI, Bacharier LB, Pillai D, Sigelman SM, Gern JE, Busse WW. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2018;S0091-6749(18)31282-X. Epub Sep 2018.
 7. Wert AF, Posa D, Tsilochristou O, Schwerk N. Treatment of allergic children – Where is the progress (for the practicing allergist)? *Pediatr Allergy Immunol*. Nov 2016;27(7):671–81.
 8. Grouin J-M, Vicaut E, Devillier P. Comparison of scores associating symptoms and rescue medication use for evaluating the efficacy of allergy immunotherapy in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: results from five trials. *Clin Exp Allergy*. Feb 2017;47(2):254–63.
 9. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Elgenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 27(S23):1–250.
 10. Devillier P, Bousquet J, Salvator H, Naline E, Grassin-Delyle S, Beaumont O de. In allergic rhinitis, work, classroom and activity impairments are weakly related to other outcome measures. *Clin Exp Allergy*. Nov 2016;46(11):1456–64.
 11. EAACI Advocacy Manifesto: Tackling the Allergy Crisis in Europe- Concerted Policy Action Needed. [Internet]. [zitiert 6. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.eaaci.org/outreach/public-declarations/619-outreach/european-union-activities/3236-advocacy-manifesto-tackling-the-allergy-crisis-in-europe,-2014.html>
 12. Mastroianni C, Posa D, Cipriani F, Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr Allergy Immunol*. Dez 2016;27(8):795–803.
 13. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, Ryan D, Agache I, Ansotegui IJ, Arasi S, Du Toit G, Fernandez-Rivas M, Geerth van Wijk R, Jutel M, Kleine-Tebbe J, Lau S, Matricardi PM, Pajno GB, Papadopoulos NG, Penagos M, Santos AF, Sturm GJ, Timmermans F, van Ree R, Varga EM, Wahn U, Kristiansen M, Dhimi S, Sheikh A, Muraro A. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. Dez 2017;28(8):728–45.
 14. Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy*. Sep 2013;68(9):1193–5.
 15. Pereira AM, Jácome C, Almeida R, Fonseca JA. How the Smartphone Is Changing Allergy Diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep*. Okt 2018;18(12):69.
 16. Cvetkovski B, Kritikos V, Yan K, Bosnic-Anticevich S. Tell me about your hay fever: a qualitative investigation of allergic rhinitis management from the perspective of the patient. *Npj Prim Care Respir Med*. Jan 2018;28(1):3.
 17. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockett RF, Malling H-

- J, u. a. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. Mär 2007;62(3):317–24.
18. Alvarez-Perea A, Sánchez-García S, Muñoz Cano R, Antolín-Amérigo D, Tsilochristou O, Stukus DR. Impact of „eHealth“ in Allergic Diseases and Allergic Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. Nov 2018;0. Epub Nov 2018.
 19. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E, Murray R, Onorato GL, Pépin JL, Picard R, Portejoie F, Costa E, Fonseca J, Lourenço O, Morais-Almeida M, Todo-Bom A, Cruz AA, da Silva J, Serpa FS, Illario M, Menditto E, Cecchi L, Monti R, Napoli L, Ventura MT, De Feo G, Larenas-Linnemann D, Fuentes Perez M, Huerta Villabolos YR, Rivero-Yeverino D, Rodriguez-Zagal E, Amat F, Annesi-Maesano I, Bosse I, Demoly P, Devillier P, Fontaine JF, Just J, Kuna TP, Samolinski B, Valiulis A, Emuzyte R, Kvedariene V, Ryan D, Sheikh A, Schmidt-Grendelmeier P, Klimek L, Pfaar O, Bergmann KC, Mösges R, Zuberbier T, Roller-Wirnsberger RE, Tomazic P, Fokkens WJ, Chavannes NH, Reitsma S, Anto JM, Cardona V, Dedeu T, Mullol J, Haahtela T, Salimäki J, Toppila-Salmi S, Valovirta E, Gemicioglu B, Yorgancioglu A, Papadopoulos N, Prokopakis EP, Bosnic-Anticevich S, O'Hehir R, Ivancevich JC, Neffen H, Zernotti E, Kull I, Melen E, Wickman M, Bachert C, Hellings P, Palkonen S, Bindsvlev-Jensen C, Eller E, Wasserman S, Sova M, De Vries G, van Eerd M, Agache I, Casale T, Dykewickz M, Naclerio RN, Okamoto Y, Wallace DV; MASK study group. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy*. Okt 2018;8:45
 20. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, Demoly P, Arnavielhe S, Murray R, Bedbrook A, Bergmann KC, De Vries G, Fokkens WJ, Fonseca J, Haahtela T, Keil T, Kuna P, Mullol J, Papadopoulos N, Passalacqua G, Samolinski B, Tomazic PV, Valiulis A, van Eerd M, Wickman M, Annesi-Maesano I, Bousquet J; MASK Study Group. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy*. Dez 2017;47(12):1526–33.
 21. Bousquet J, Chavannes NH, Guldmond N, Haahtela T, Hellings PW, Sheikh A. Realising the potential of mHealth to improve asthma and allergy care: how to shape the future. *Eur Respir J*. Mai 2017;49(5):1700447.
 22. Bender BG, Cvietusa PJ, Goodrich GK, Lowe R, Nuanes HA, Rand C, Shetterly S, Tacinas C, Vollmer WM, Wagner N, Wamboldt FS, Xu S, Magid DJ. Pragmatic Trial of Health Care Technologies to Improve Adherence to Pediatric Asthma Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. Apr 2015;169(4):317–23.
 23. Honkoop PJ, Simpson A, Bonini M, Snoeck-Stroband JB, Meah S, Fan Chung K, Usmani OS, Fowler S, Sont JK. MyAirCoach: the use of home-monitoring and mHealth systems to predict deterioration in asthma control and the occurrence of asthma exacerbations; study protocol of an observational study. *BMJ Open*. Januar 2017;7(1)
 24. Barrett MA, Humblet O, Marcus JE, Henderson K, Smith T, Eid N, Sublett JW, Renda A, Nesbitt L, Van Sickle D, Stempel D, Sublett JL. Effect of a mobile health, sensor-driven asthma management platform on asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Nov 2017;119(5):415-421.
 25. Pinnock H, McKinstry B. Digital technology in respiratory diseases. *Chron Respir Dis*. Mai 2016;13(2):189–91.
 26. What is Telemonitoring System | IGI Global [Internet]. [zitiert 3. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <https://www.igi-global.com/dictionary/telemonitoring-system/54561>
 27. Zuberbier T, Lötval J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA2LEN review.

Allergy. Okt 2014;69(10):1275–9.

28. World Health Organization, WHO Global Observatory for eHealth. mHealth: new horizons for health through mobile technologies. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.

29. Rüping S. Big Data in Medizin und Gesundheitswesen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2015;58:794–8.

30. Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S, Pelosi S, Matricardi PM. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. Okt 2014;44(10):1246–54.

31. Florack J, Brighetti MA, Perna S, Pizzulli A, Pizzulli A, Tripodi S, Costa C, Travaglini A, Pelosi S, Bianchi A, Tsilochristou O, Gabrielli F, Matricardi PM. Comparison of six disease severity scores for allergic rhinitis against pollen counts a prospective analysis at population and individual level. Pediatr Allergy Immunol. Jun 2016;27(4):382–90.

32. Pizzulli A, Perna S, Bennewiz A, Roebnitz H, Tripodi S, Florack J, Wagner P, Hofmaier S, Matricardi PM. The impact of nasal aspiration with an automatic device on upper and lower respiratory symptoms in wheezing children: a pilot case-control study. Ital J Pediatr. Jul 2018;44(1):78.

33. Bédard A, Basagaña X, Anto JM, Garcia-Aymerich J, Devillier P, Arnavielhe S, Bedbrook A, Onorato GL, Czarlewski W, Murray R, Almeida R, Fonseca J, Costa E, Malva J, Morais-Almeida M, Pereira AM, Todo-Bom A, Menditto E, Stellato C, Ventura MT, Cruz AA, Stelmach R, da Silva J, Larenas-Linnemann D, Fuentes-Pérez JM, Huerta-Villalobos YR, Emuzyte R, Kvedariene V, Valiulis A, Kuna P, Samolinski B, Klimek L, Mösges R, Pfaar O, Shamaï S, Annesi-Maesano I, Bosse I, Demoly P, Fontaine JF, Cardona V, Mullol J, Valero A, Roller-Wirnsberger RE, Tomazic PV, Chavannes NH, Fokkens WJ, Reitsma S, Bewick M, Ryan D, Sheikh A, Haahtela T, Toppila-Salmi S, Valovirta E, Makris M, Papadopoulos NG, Prokopoulos EP, Psarros F, Cingi C, Gemicioğlu B, Yorgancioglu A, Bosnic-Anticevich S, O'Hehir RE, Bachert C, Hellings PW, Pugin B, Bindslev-Jensen C, Eller E, Kull I, Melén E, Wickman M, De Vries G, van Eerd M, Agache I, Ansotegui IJ, Dykewicz MS, Casale T, Wallace D, Wasserman S, Laune D, Bousquet J; MASK study group. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jul;144(1):135-143.e6.

34. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Barberi S, Landi M, Aversa T, Valenzise M, Passalacqua G. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23(7):688–9.

35. Jongh T de, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. Cochrane Database Syst Rev. Dec 2012;12:CD007459.

36. Taylor A, Chen L-C, Smith MD. Adherence to inhaled corticosteroids by asthmatic patients: measurement and modelling. Int J Clin Pharm. 2014;36(1):112–9.

37. Warton DI, Wright IJ, Falster DS, Westoby M. Bivariate line-fitting methods for allometry. Biol Rev. 2006;81(2):259–91.

2 Eidesstaatliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jakob Florack, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Telemonitoringtools und -scores in der pädiatrischen Allergologie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

28.11.2021

Datum

Unterschrift

Jakob Florack hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1 (Erstautorenschaft):

Florack J, Brighetti MA, Perna S, Pizzulli A, Pizzulli A, Tripodi S, u. a. Comparison of six disease severity scores for allergic rhinitis against pollen counts a prospective analysis at population and individual level. *Pediatr Allergy Immunol.* 1. Juni 2016 (Impact Factor 3,775)

Die Erstautorenschaft entstand im Rahmen einer klinischen Studie zum Thema Therapieadhärenz bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. med. Paolo Matricardi. So führten wir im Sommer 2013 während der Graspollensaison eine klinische Studie in einer kinderallergologischen Praxis durch, in der ein Teil der Daten über die internetbasierte Plattform Allergymonitor erfasst wurde.

Mein Aufgabenbereich bestand nach einer ausführlichen Literaturrecherche anfangs in der Planung und Vorbereitung der oben genannten Studie. Nach der Durchführung der Studie war ich für die Digitalisierung der Daten und deren Auswertung verantwortlich. Nachdem die Daten aus der von uns durchgeführten Studie mit der im Vorfeld in Ascoli Piceno durchgeführten Studie vergleichbar gemacht wurden, errechneten wir die sogenannten Symptom- und Symptom-Medikations-Scores, die im Rahmen der Studie verglichen werden sollten. In der Endphase war ich mit dem Schreiben des Artikels und der Korrespondenz mit möglichen Fachzeitschriften für die Publikation befasst.

In der Vorbereitungsphase führte ich eine ausführliche Literaturrecherche zum Thema Telemedizin und Symptom-Medikations-Scores durch. Mit den Mitgliedern der Arbeitsgruppe erarbeitete ich ein Konzept für die Studie in Berlin und achtete darauf, dass eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu der bereits in Ascoli Piceno zwei Jahre zuvor durchgeführten Studie bestand. Für die Evaluation Medikamentenadhärenz, die Teil der Berliner Studie war, errechnete ich das mittlere Gewicht eines Sprühstoßes mit dem Nasenspray, um eine möglichst genaue Ermittlung der Anzahl der genutzten Sprühstöße zu gewährleisten. Ich erstellte einen Ethikantrag, den ich anschließend bei der Ethikkommission einreichte und stimmte mich mit dem Datenschutzbeauftragten ab. Dabei stand ich in engem Austausch mit den Mitarbeitern von Allergymonitor.

Wir führten eine Studie in der kinderärztlichen Praxis Pizzulli in Berlin-Reinickendorf durch. Dort wurden die Parameter zur Bestimmung der Symptombelastung bei allergischer Rhinitis mit der Internetplattform Allergymonitor erfasst. Ich übernahm die Erklärung der Plattform zu Beginn der Studie und supervidierte die Durchführung. Weiterhin sammelte ich die ergänzend erhobenen Fragebögen ein und digitalisierte deren Ergebnisse. Die Erörterung der angewandten statistischen Methoden fand im engen Austausch mit den Statistikern der Arbeitsgruppe statt.

Ich nahm aktiv an der Gestaltung des Studiendesigns teil, indem ich mich in regelmäßigen Gesprächen mit Herrn Matricardi zu der Formulierung der Fragestellungen, zum Aufstellen der Hypothesen und mit Ideen bezüglich Umsetzung der hierfür notwendigen Analysen einbrachte und anschließend die Organisation und Durchführung der nötigen Arbeitsschritte übernahm. Die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien geschah in Rücksprache mit den Statistikern der Arbeitsgruppe.

Aus den Studien in Berlin und Ascoli Piceno entstand ein umfangreicher klinischer Datensatz. Es wurden die Häufigkeit und Art der Medikamenteneinnahme und die Symptombelastung erfasst. Aus diesen wurden die in der Literatur beschriebenen Symptom-Medication-Scores errechnet.

Ich erstellte eine Sekundärdatenbank, die eine Sammlung aller Symptom-Medication-Scores umfasste. Die Datenbank diente als Grundlage für die Analysen die ich unter der Supervision von Herrn Dr. Matricardi gemeinsam mit den Statistikern durchführte. Abschließend überprüfte ich in vielen Stichproben die Richtigkeit der erfassten Daten und der daraus errechneten Scores.

Während des gesamten Projektes lagen die Auswertung der Rohdaten, ihre Erfassung in der Primär- und Sekundärdatenbank sowie die darauf basierende deskriptiven Berechnungen in meiner Verantwortung. Für die Publikation wurden die in Kooperation mit den Statistikern Maria Antonia Brighetti, Serena Perna und Corrado Costa vorgenommenen Berechnungen wiederholt und überprüft. Dabei stand ich stets in Kontakt mit den o.g. Personen, besprach mit ihnen die statistische Vorgehensweise, erstellte alle notwendigen Variablen und diskutierte schließlich mit ihnen und Herrn Matricardi die Ergebnisse.

Gemeinsam mit Paolo Matricardi legte aus den Ergebnissen den Inhalt für die von mir ausgewählte Publikation fest. Ich erstellte Tabellen und Abbildungen in Rücksprache mit den anderen Arbeitsgruppenmitgliedern und erarbeitete nach und nach das gesamte Manuskript. Hierbei stand ich stets in engem Kontakt mit Herrn Matricardi, arbeitete Änderungen und Verbesserungsvorschläge ein, übernahm die sprachliche Korrektur, Quellenrecherche, sowie die Kontrolle der Formalia zur Einreichung. Im Februar reichten wir das Paper bei dem Journal „Pediatric Allergy and Immunology“ ein. Unter Supervision von Paolo Matricardi und Olympia Tsilochristou nahm ich die von den Reviewern gewünschten weiteren Ergänzungen und Änderungen vor und fertigte einen umfangreichen Point by Point Reply an die Reviewer an. Im März 2016 wurde unser Artikel zur Veröffentlichung angenommen. Ich organisierte ich die Sammlung der benötigten Dokumente aller Autoren und nahm schließlich die letzten Korrekturen an der Druckfahne vor. Der Artikel „The performance of six disease severity scores of allergic rhinitis: a prospective comparison at population and individual level“ erschien am 27. Mai 2016 zunächst als Online-Publikation des „Pediatric Allergy and Immunology“ und im Verlauf in der Ausgabe 6 /2016 der gedruckten Fassung.

Sämtliche Textabschnitte, Tabellen (Table 1,2 & 3) und alle Grafiken (Figure 1-4) sind in der ersten Fassung durch mich erstellt worden. Die Einarbeitung der Korrekturvorschläge der Ko-AutorInnen erfolgte ebenfalls durch mich.

Publikation 2 (Co-Autorenschaft 1):

Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S, u. a. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 1. Oktober 2014 (Impact Factor 5,264)

Da die Publikation die mit der gleichen Studie erhobenen Daten nutzt, entspricht die Vorbereitung und die Durchführung der zur Publikation 1 beschriebenen. Auch bei der Co-Autorenschaft dieser Publikation war ich an der Auswertung der Daten, der daraus zu ziehenden Schlüsse und am Schreiben der Publikation beteiligt. So fand die Erstellung dieses Fachartikels in engem Austausch zwischen Herrn Matricardi, Herrn Pizzulli und mir statt. Den Hauptteil des Textes schrieb der Hauptautor Antonio Pizzulli, einzelne Abschnitte aus der Einleitung zur Zusammenfassung der Literatur und die Beschreibung der Einweisung in die Studie stammen von mir. Ferner habe ich jede Grafik und jeden Textteil gegengelesen und Korrekturvorschläge unterbreitet. Von mir geschrieben sind die Methodenabschnitte Randomization, Baseline Assessment, Follow-up Assessment und Computer based

Monitoring sowie den Teil der Einleitung, der mit „Telemedicine and e-Health technology...“ beginnt und mit dem Ende der Einleitung endet.

Publikation 3 (Co-Autorenschaft 2)

Pizzulli A, Perna S, Bennewiz A, Roebnitz H, Tripodi S, Florack J, u. a. The impact of nasal aspiration with an automatic device on upper and lower respiratory symptoms in wheezing children: a pilot case-control study. Ital J Pediatr. 14. Juni 2018 (Impact Factor 1,776)

Für diese Studie war ich in engem Austausch mit Herrn Tripodi, Herrn Pizzulli und Herrn Matricardi an der Erstellung des Studiendesigns beteiligt, welche im Jahr 2015 und 2016 stattfand. Im Rahmen dessen überprüfte ich auch die Funktionalität und Handhabung der Telemonitoring-App, die in der Studie genutzt wurde. Die erhobenen Daten wurden von uns gemeinsam gesichtet und mit Hilfe des Statistikprogramms „R“ ausgewertet. Beim Schreiben des Fachartikels war ich vor allem für einen Teil der Literaturrecherche und die Beschreibung der Methodik verantwortlich. Wie in der vorangegangenen Co-Autorenschaft habe ich alle Textteile und Grafiken gesichtet und gegengelesen und Korrekturvorschläge unterbreitet. Am 19. Februar 2018 konnten wir den Artikel schließlich beim „Italian Journal for pediatrics“ schließlich einreichen. Im Einzelnen verfasste ich bei diesem Fachartikel die Abschnitte „Monitoring period“ und „The DuoBaby device“.

Unterschrift

3 Komplette Publikationsliste mit Auszug aus der Journal Summary List

Florack J, Brighetti MA, Perna S, Pizzulli A, Pizzulli A, Tripodi S, u. a. Comparison of six disease severity scores for allergic rhinitis against pollen counts a prospective analysis at population and individual level. *Pediatr Allergy Immunol.* 1. Juni 2016;27(4):382–90. (Impact Factor 3,775)

Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S, u. a. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1. Oktober 2014;44(10):1246–54. (Impact Factor 5,264)

Pizzulli A, Perna S, Bennewiz A, Roebnitz H, Tripodi S, Florack J, u. a. The impact of nasal aspiration with an automatic device on upper and lower respiratory symptoms in wheezing children: a pilot case-control study. *Ital J Pediatr [Internet].* 14. Juni 2018 (Impact Factor 1,776)

Speer L, Schuler M, Keil J, Moran JK, Pantazidis P, Amelung T, Florack J, u.a. Sexual preference for prepubescent children is associated with enhanced processing of child faces in juveniles. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020 Nov 24. doi: 10.1007/s00787-020-01684-4 (Impact Factor (Impact Factor 3,339)

Tripodi S, Giannone A, Sfika I, Pelosi S, Dramburg S, Bianchi A, Pizzulli A, Florack J, u.a. Digital technologies for an improved management of respiratory allergic diseases: 10 years of clinical studies using an online platform for patients and physicians. *Ital J Pediatr.* 2020 Jul 25;46(1):105. doi: 10.1186/s13052-020-00870-z. (Impact Factor 1,776)

- 4 Publikation 1: Florack J, Brighetti MA, Perna S, Pizzulli A, Pizzulli A, Tripodi S, u. a. Comparison of six disease severity scores for allergic rhinitis against pollen counts a prospective analysis at population and individual level. *Pediatr Allergy Immunol.* 1. Juni 2016;27(4):382–90.

<https://doi.org/10.1111/pai.12562>

5 Publikation 2: Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S, u. a. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 1. Oktober 2014;44(10):1246–54.

<https://doi.org/10.1111/cea.12386>

- 6 Publikation 3: Pizzulli A, Perna S, Bennewiz A, Roebnitz H, Tripodi S, Florack J, u. a. The impact of nasal aspiration with an automatic device on upper and lower respiratory symptoms in wheezing children: a pilot case-control study. *Ital J Pediatr* [Internet]. 14. Juni 2018

<https://doi.org/10.1186/s13052-018-0489-6>

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Danksagung

Während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit haben mich viele Menschen begleitet, unterstützt und vor allem für Freude an der Arbeit gesorgt.

Allen voran möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Paolo Matricardi danken. Aus einer ursprünglich in kleinem Rahmen angelegten Studie zur Anwendung einer Internetplattform wurde im Laufe der Zeit ein immer ambitionierteres Projekt, das nicht zuletzt durch seine Begeisterung, seine wissenschaftliche Neugier und sein unermüdliches Engagement getragen wurde. Mit seiner zugewandten und geduldigen Art vermittelte er eine Haltung, die auch Rückschläge und Sackgassen als natürlichen Teil des Arbeitsprozesses auffassten.

Meinen Kolleginnen Olympia Tsilochristou, Serena Perna, Stephanie Hofmaier, Laura Hatzler und Tara Hoffmann danke ich für die immer angenehme, oft sogar heitere Atmosphäre in den Büroräumen der Abteilung. Vor allem die stete Verfügbarkeit einer Ansprechpartnerin trug dazu bei, dass ins Stocken geratene Arbeitsschritte wieder auf den Weg zu bringen.

Ein besonderer Dank gilt Dres. Antje & Antonio Pizzulli und den MitarbeiterInnen ihrer Praxis, in der wir die Studie zur Allergiedokumentation durchgeführt haben. So konnten wir von dem hohen Maß an Organisationsstruktur und der Möglichkeit zur Rekrutierung unserer Patientin in der Praxis profitieren. Auch den Eltern und den Kindern und Jugendlichen, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben, bin ich dankbar.

Ich danke dem meteorologischen Institut der Freien Universität Berlin und Prof. Karl-Christian Bergmann für die Bereitstellung der Pollendaten.

Abschließend danke ich meiner Ehefrau, die mich immer wieder motivierte und mir in den vergangenen vier Jahren den Freiraum gab, der es mir ermöglichte, die Arbeit zu einem Abschluss zu bringen.